

© М. А. КАРНАУШКИНА, Р. С. ДАНИЛОВ, 2018

УДН 612.112.92:616.233-002

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

ЭОЗИНОФИЛЫ КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЕР ОЦЕНКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М. А. КАРНАУШКИНА¹, Р. С. ДАНИЛОВ²¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия²ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва, Россия

Представлен обзор последних исследований, посвященных оценке эозинофильного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также возможности дифференцированной терапии как стабильной ХОБЛ, так и терапии ХОБЛ во время обострения. В настоящее время пороговый уровень эозинофилов крови, который может быть использован для принятия решений в клинической практике, окончательно не определен. Установлено лишь, что более высокий уровень эозинофилов крови может быть предиктором риска частых обострений и эффективности применения глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилы, воспаление

Для цитирования: Карнаушкина М. А., Данилов Р. С. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 54-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

EOSINOPHILS AS A NON-INVASIVE MARKER TO ASSESS INFLAMMATORY ACTIVITIES IN THOSE SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. A. KARNAUSHKINA¹, R. S. DANILOV²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia²Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development of Russia, Moscow, Russia

The article presents the review of latest studies devoted to assessment of the eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and opportunities for differential therapy of stable COPD and COPD therapy during exacerbation. Currently, there is no final definition what threshold blood level of eosinophils can be used for decision making in clinical practice. The only thing found out was that the high blood level of eosinophils could be a predictor of the risk of frequent exacerbations and the effectiveness of treatment with glucocorticosteroids.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, eosinophils, inflammation

For citations: Karnaushkina M.A., Danilov R.S. Eosinophils as a non-invasive marker to assess inflammatory activities in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 54-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

Хроническое воспаление является причиной структурных изменений в легких при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Для ХОБЛ характерно увеличенное количество альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, лимфоидных клеток врожденного иммунитета, которые поступают из системы кровообращения. Указанные клетки, а также эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты выделяют множество медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста и другие медиаторы, управляющие воспалительным ответом. Многие из указанных клеточных и гуморальных элементов могут быть использованы в качестве биомаркеров, отражающих воспалительный ответ. Этот воспалительный ответ является нормальным ответом легких, который у пациентов с ХОБЛ становится патологическим ответом легких на действие вредных частиц или газов [7, 40].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание. Предложены различные варианты выделения фенотипов ХОБЛ. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов

внешней среды. В то же время существует более узкое определение клинического фенотипа как отдельного признака заболевания (или сочетания нескольких признаков), который описывает различия между пациентами с одним и тем же заболеванием и имеет отношение к клинически значимым исходам [2]. На основании преобладания соответствующих клеточных элементов принято выделять нейтрофильный и эозинофильный типы воспалительной реакции. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что ХОБЛ с эозинофильным воспалением является отдельным фенотипом заболевания с характерными клиническими особенностями [37].

Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей был описан в XIX в. при изучении цитологии мокроты и описании кристаллов Шарко – Лейдена и спиралей Куршмана. Выделенный тип был использован в клинической практике в 1950-х годах Н. Morrow-Brown у пациентов с бронхиальной астмой при назначении преднизолона на основании эозинофилии мокроты и D. Jack при ХОБЛ в конце 1960-х при назначении беклометазона. Использо-

вание цитологии мокроты было оптимизировано в 1990-х годах, когда для исследования воспаления в дыхательных путях стал использоваться метод получения индуцированной мокроты [14].

Хотя у большинства пациентов с ХОБЛ преобладает нейтрофильное воспаление, у некоторых наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении. Эозинофильное воспаление считается более характерным для астмы, чем для ХОБЛ. В то же время исследованиями показано, что даже после тщательного исключения пациентов с признаками астмы (бронхиальная гиперреактивность, атопия, анамнез детской бронхиальной астмы) остается группа пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением дыхательных путей [34].

Исследования отдельных типов воспалительной реакции при ХОБЛ актуальны с практической точки зрения. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы, только частые обострения в настоящее время являются основанием для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) при ХОБЛ, поскольку доказано влияние ИГКС на частоту обострений только в группе пациентов, переносивших не менее одного обострения за предыдущий год [40]. С другой стороны, нежелательные явления ИГКС общеизвестны (дисфония, оральный кандидоз, пневмония, более частое появление синяков на коже), а также доказана их способность усиливать нейтрофильное воспаление. В настоящее время предполагается, что повышение количества эозинофилов периферической крови можно рассматривать в качестве биомаркера, способного предсказать эффективность ИГКС в отношении снижения частоты обострений. Продолжающийся поиск специфических биомаркеров эозинофильного воспаления прежде всего необходим для того, чтобы иметь возможность проводить более дифференцированную терапию ИГКС при ХОБЛ.

Особенности эозинофильного воспаления при ХОБЛ

Эозинофилы – гранулярные лейкоциты, описанные впервые Паулем Эрлихом в 1879 г., являются конечными цитотоксическими эффекторными клетками. Они образуются в костном мозге и поступают в кровь в фенотипически зрелом состоянии. Период полувыведения их из крови колеблется от 7 до 25 ч, в среднем около 18 ч. Из сосудистого русла они мигрируют прежде всего в желудочно-кишечный тракт, а также другие органы и ткани в ответ на соответствующие стимулы, прежде всего интерлейкины (IL) – IL-4, IL-5, IL-13 [19].

При обострении ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, повышение их количества в слизистой оболочке бронхов не всегда связано с повышенной выработкой IL-5. При бронхиальной астме IL-5, вырабатываемый Т-хелперами 2-го типа (Th2), является наиболее мощным фактором, способствующим

миграции эозинофилов в очаг аллергического воспаления. В иммунопатогенезе ХОБЛ значительную роль играет, в частности, IL-4, вырабатываемый дендритными клетками, способный также стимулировать миграцию эозинофилов в очаг воспаления, а также другие интерлейкины [3, 10, 15, 18, 38]. При обострении ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, эозинофилы не дегранулированы, но они вырабатывают пероксидазу, металлопротеиназы и другие субстанции, которые совместно с гистамином могут вызывать бронхоспазм. Повышение количества эозинофилов в дыхательных путях, не связанное с Th2-типом воспаления, в стабильном состоянии определяет эозинофильный фенотип во время обострения ХОБЛ [5]. С другой стороны, показано, что повышение количества эозинофилов в дыхательных путях сопряжено с повышением количества эозинофилов периферической крови [12, 31].

Несмотря на более чем вековой период после открытия эозинофилов, многие их биологические особенности до конца не изучены. В частности, ограничена информация, описывающая врожденную вариабельность показателей эозинофилии в периферической крови с течением времени, недостаточно данных о распространенности эозинофильного воспаления среди пациентов с ХОБЛ, данных о том, стабилен ли фенотип пациентов с эозинофилией мокроты или крови большую часть времени, мало известно о других клинических особенностях этой группы пациентов [19, 29, 34].

В этом контексте интересны результаты ретроспективного анализа многоцентрового исследования ECLIPSE ($n = 2180$), показавшие, что у значительной части пациентов с ХОБЛ (37,4%) имеется стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ на протяжении 3 лет. Аналогичные соотношения уровня эозинофилов крови были выявлены и у здоровых пациентов, что свидетельствует о закономерном вовлечении эозинофилов периферической крови при стабильной ХОБЛ, которое повышается при обострении. В то же время количество эозинофилов в ткани легких у пациентов с ХОБЛ повышено в сравнении с контрольной группой, что указывает на усиленный характер местного воспалительного ответа [34].

Возможности оценки эозинофильного воспаления

Оценка выраженности эозинофильного воспаления может проводиться различными способами. Для этих целей может быть исследован биопсийный материал, проведен анализ образцов мокроты, полученной обычным способом, а также анализ индуцированной мокроты и жидкости, получаемой в результате бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Нормальным количеством эозинофилов в индуцированной мокроте считается уровень $< 3\%$, промывных водах бронхов $\leq 1\%$. Если при БАЛ обнаруживается $> 1\%$ эозинофилов, то выявленный эозинофильный клеточный паттерн может быть

связан не только с обострением ХОБЛ, но и рядом других заболеваний (эозинофильная пневмония, лекарственно-индуцированные поражения легких, бронхиальная астма, синдром Черджа – Стросс, аллергический бронхолегочный аспергиллез, пневмомикоз, гельминтоз, пневмоцистная пневмония, лимфома Ходжкина и др.) [24, 25, 43].

Получение индуцированной мокроты, не говоря о проведении БАЛ, к сожалению, не всегда доступно в клинической практике. Часто даже получение достаточного количества спонтанной мокроты сопряжено с техническими сложностями. Показательными в этом отношении являются результаты упоминавшегося исследования ECLIPSE. Оцениваемый образец мокроты был получен как минимум однократно только у 543 из 2 180 включенных в исследование пациентов. Только 138 пациентов отделяли достаточное количество мокроты на ≥ 3 визитах. Достаточное для оценки количество индуцированной мокроты удалось получить у 359 пациентов на момент включения в исследование и у 297 пациентов в течение года. Поскольку получение достаточного количества образцов мокроты очень часто бывает затруднено, то очевидна необходимость поиска более легко воспроизводимых методов оценки эозинофильного воспаления.

В исследовании F. Schleich et al. (2016) было выявлено, что уровень эозинофилов в крови > 162 кл./мкл, или 2,6%, соответствует уровню эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$. Для пациентов, получавших ИГКС, этот уровень был другим – 251 кл./мкл, или 2,3%. В исследование было включено 155 пациентов, наблюдаемых в клинике для пациентов с ХОБЛ. У пациентов проводился анализ крови и индуцированной мокроты в первый день исследования за период одночасового визита [31].

В исследовании O. Eltoboli et al. (2015) включены пациенты, которым проводили хирургическую резекцию легких по поводу рака легких или подозрения на рак, часть этих пациентов были с ХОБЛ. Все пациенты с ХОБЛ ($n = 20$) были активными или бывшими курильщиками со спирометрически доказанной бронхообструкцией в соответствии с критериями GOLD для ХОБЛ. Были исключены пациенты с анамнезом бронхиальной астмы. Контрольная группа ($n = 21$) включала пациентов как курящих, так и некурящих без бронхиальной обструкции. Выявили взаимосвязь между уровнем эозинофилов крови и количеством эозинофилов подслизистого слоя бронхов, а также утолщением ретикулярной базальной мембраны и ремоделированием стенки бронхиального дерева [12].

Важно также отметить, что в отношении нейтрофильного воспаления, которое считается более характерным для ХОБЛ, не выявлено связи между повышением количества нейтрофилов крови и нейтрофильным воспалением бронхов. Такие факторы, как ожирение, перенесенные инфекции, возраст,

системное воспаление, курение, могут влиять на уровень нейтрофилов крови. В группе пациентов с повышенным уровнем нейтрофилов крови преобладают лица старшего возраста, женщины, пациенты, использовавшие ИГКС [16].

Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) служит суррогатным маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях. В нескольких исследованиях показано, что уровень FeNO положительно коррелирует с уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте при обострении ХОБЛ. При стабильной ХОБЛ такая корреляция не прослеживается. Не выявлено связи между уровнем FeNO и уровнем эозинофилов периферической крови [8, 13, 20, 36]. При оценке уровня FeNO необходимо учитывать, что уровень FeNO снижается при курении и легкой гипертензии, но повышается при декомпенсации сердечной недостаточности [11, 23].

Уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е не дает возможности различать пациентов с эозинофильным и неэозинофильным воспалением при ХОБЛ [31].

Клинические особенности пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением

В настоящее время доказана связь между эозинофилией дыхательных путей и обострениями хронического бронхита и ХОБЛ [30, 35]. В то же время обострения ХОБЛ гетерогенны по этиологии и типу воспаления.

В исследовании M. Bafadhel et al. (2011) у пациентов с ХОБЛ в течение года в стабильном состоянии и на визитах при обострении оценивали биомаркеры мокроты и крови, вирусы и выделенные бактерии, которые определяли в мокроте путем ПЦР и обычными бактериологическими методами. Исследовали биомаркеры, отличающие различные типы воспаления. В исследование включено 145 пациентов, было зафиксировано 182 обострения у 86 пациентов. Идентифицировано четыре особых биологических типа обострений – «обострения, ассоциированные с бактериями» (35%), «обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты» (24%), «обострения, ассоциированные с вирусами» (34%), а также четвертый тип обострений, ассоциированный с минимальными воспалительными изменениями, обозначенный как «маловоспалительный» (11%). Показано, что гетерогенность биологического ответа при обострении ХОБЛ может быть различной. В частности, определено, что повышение уровня эозинофилов в периферической крови является биомаркером обострений ХОБЛ, связанных с эозинофильным воспалением [5].

В настоящее время не получено однозначного ответа на вопрос о влиянии повышенного содержания эозинофилов крови и мокроты на выраженность эмфиземы. В одном исследовании у пациентов с ХОБЛ и стабильным уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ показано большее прогрессирование эмфиземы [34]. В другом исследовании выявлено, что эмфизематозный фенотип ($\geq 15\%$ легочной

паренхимы) характеризуется более низким содержанием эозинофилов в периферической крови (< 169 кл./мкл) [26]. Еще в одном исследовании показано, что повышение уровня эозинофилов в мокроте сопряжено с более частыми обострениями и большим процентом эмфиземы, в то время как в отношении уровня эозинофилов крови такая взаимосвязь не прослеживалась [17]. Есть данные, свидетельствующие о том, что уровень эозинофилов в крови < 200 кл./мкл при обострении ХОБЛ сопряжен с большим риском летального исхода [6] наряду с другими факторами.

Клинические особенности пациентов с эозинофильным воспалением при ХОБЛ в настоящее время изучены недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

Эозинофильное воспаление и ответ на терапию глюкокортикостероидами

Практически важной является возможность влиять на эозинофильное воспаление при ХОБЛ стероидной терапией. В настоящее время показана связь между уровнем эозинофилов мокроты и способностью пациентов давать ответ на терапию ИГКС и системными глюкокортикостероидами (СГКС), а также связь между уровнем эозинофилов в крови $> 2\%$ и способностью пациентов давать ответ на терапию СГКС при обострении ХОБЛ [1, 4, 6, 11, 13, 17, 20, 23, 26, 30, 35, 36].

В исследовании M. Bafadhel et al. (2012) пациенты с обострениями ХОБЛ были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали преднизолон на протяжении 2 нед. и антибактериальную терапию (АБТ). Пациентам второй группы назначали АБТ и преднизолон, если уровень эозинофилов крови был $> 2\%$, если уровень эозинофилов крови $\leq 2\%$ – АБТ и плацебо. Уменьшение выраженности симптомов было большим у пациентов с уровнем эозинофилов крови $\leq 2\%$ и получавших плацебо в сравнении с теми, кто получал преднизолон. В группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\leq 2\%$ терапия была неэффективной у 15% получавших преднизолон и у 2% пациентов, получавших плацебо. Сделан вывод о том, что уровень эозинофилов в крови является возможным биомаркером, прогнозирующим эффективность кортикостероидной терапии при обострении ХОБЛ [6].

В ходе другого исследования показано, что пациенты с уровнем эозинофилов крови > 200 кл./мкл, не получавшие при обострении СГКС (преднизон), имели больший процент неэффективной терапии в сравнении с пациентами, которые во время обострения получали преднизон [1].

M. Bafadhel et al. (2014) был проведен метаанализ шести клинических исследований (включено 300 случаев обострения ХОБЛ). У пациентов, не получавших во время обострения преднизолон и имевших уровень эозинофилов крови $< 2\%$, терапия была неэффективной в 20% случаев, при

уровне эозинофилов крови $\geq 2\%$ – в 66% случаев. У пациентов, получавших преднизолон и имевших уровень эозинофилов крови $< 2\%$, терапия неэффективна в 26% случаев, а при уровне $\geq 2\%$ – в 11% случаев [4].

Результаты некоторых других исследований свидетельствуют о том, что даже короткие курсы системных кортикостероидов (3, 5, 7 дней) могут быть эффективны у пациентов с обострением ХОБЛ [42].

Влияние ИГКС на частоту обострений ХОБЛ с эозинофильным фенотипом

На сегодняшний день имеются результаты ретроспективного анализа некоторых многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых показано, что более высокое количество эозинофилов крови может быть предиктором более частых обострений у пациентов, получающих терапию длительно действующими бронходилататорами без ИГКС.

В ретроспективном анализе исследования FORWARD ($n = 1\,102$) установлено, что частота обострений ХОБЛ была на 46% выше у получавших только формотерол в сравнении с получавшими беклометазон/формотерол в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 279,8$ кл./мкл. В исследование включены пациенты с ХОБЛ, у которых в анамнезе было не менее одного обострения за предшествующий год [32, 33].

Ретроспективный анализ двух других параллельных РКИ ($n = 3\,177$) показал, что частота обострений была на 29% ниже у пациентов, которые получали вилантерол + флутиказона фураат, в сравнении с пациентами, которым назначали только вилантерол, в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$. У пациентов с большим количеством эозинофилов в периферической крови наблюдалось большее снижение частоты обострений. У пациентов, которые получали только вилантерол, выявлена связь между более высоким количеством эозинофилов крови и более частыми обострениями [9, 27].

В ретроспективном анализе исследования WISDOM ($n = 2\,296$) показано, что у пациентов, которые получали тройную терапию (сочетание тиотропия и салметерола/флутиказона пропионата) и имевших в анамнезе обострения ХОБЛ, после отмены ИГКС частота среднетяжелых и тяжелых обострений была выше в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$. У пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови были более частые обострения. В ходе самого исследования показано, что для всех принимавших участие в исследовании пациентов риск развития среднетяжелого или тяжелого обострения был сопоставим как в случае отмены ИГКС, так и случае продолжения тройной терапии [21, 22, 41].

Метаанализ трех других РКИ показал, что в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ назначение салметерола/флутиказона пропионата достоверно снижало частоту обострений в

сравнении с тиотропием (исследование INSPIRE, $n = 1323$) и плацебо (исследование TRISTAN, $n = 1465$). В третьем исследовании, имевшем меньшую статистическую мощность ($n = 387$), не обнаружено достоверных различий против плацебо. Также не выявлено достоверных различий в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ во всех трех исследованиях [28].

Ретроспективный анализ исследования ECLIPSE не показал различий в частоте обострений ХОБЛ у пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ и $< 2\%$ [34], что может быть связано с различиями в анамнезе предшествующих обострений и использования ИГКС [40].

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о том, какой уровень эозинофилов крови следует рассматривать в качестве порогового при решении вопроса о назначении ИГКС. В этом отношении интересны результаты трехлетнего исследования, проведенного в Дании, в которое включены как здоровые лица, так и пациенты с ХОБЛ. Из общей популяции 81 668 человек после проведения спирометрического обследования отобрано 7 225 пациентов с ХОБЛ. Отдельно выделена группа – 203 пациента с одним или большим количеством обострений в течение года до включения в исследование. Учитывали только обострения, потребовавшие назначения СГКС или госпитализации. Показано, что у пациентов с ХОБЛ риск обострений был выше при уровне эозинофилов крови > 340 кл./мкл. Если же в качестве порогового значения использовали уровень эозинофилов в крови 2% , то только в группе пациентов, имевших в анамнезе обострения, воз-

растал риск тяжелых обострений, требующих госпитализации [39].

Заключение

Выделение пациентов с ХОБЛ, у которых возможен ответ на терапию глюкокортикостероидами, важно с практической точки зрения. Такой подход дает возможность проводить более дифференцированную терапию. В качестве биомаркера может быть использован уровень эозинофилов крови.

В настоящее время пороговый уровень эозинофилов крови, который может быть использован для принятия решений в клинической практике, пока окончательно не определен. В последней версии Глобальной инициативы по ХОБЛ отмечается, что необходимы проспективные клинические исследования для определения порогового уровня эозинофилов крови, который может быть использован как для прогнозирования эффектов ИГКС, так и для прогнозирования риска будущих обострений [40]. В рекомендациях Европейского респираторного общества и Американского торакального общества по ведению пациентов с обострением ХОБЛ отмечается, что выявление фенотипа, при котором происходит ответ на СГКС, – это то направление исследований, которое должно быть продолжено. Необходимы более крупные РКИ для определения порогового значения уровня эозинофилов в крови [42].

Вероятно, что подход, основанный на выделении фенотипа ХОБЛ с эозинофильным воспалением, будет способствовать решению ряда проблем респираторной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aaron S. D., Vandemheen K. L., Maltais F. et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial // *Thorax*. 2013. – Vol. 68. – P. 142-148. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202432.
2. Agustí A., Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 749-751. doi: 10.1183/09031936.00062211.
3. Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Thorac. Dis.* 2014. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S167-S172.
4. Bafadhel M., Davies L., Calverley P. M. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789-791. doi: 10.1183/09031936.00062614.
5. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 662-671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
6. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
7. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 16-27.

REFERENCES

1. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Maltais F. et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax*, 2013, vol. 68, pp. 142-148. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202432.
2. Agustí A., Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, pp. 749-751. doi: 10.1183/09031936.00062211.
3. Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, suppl. 1, pp. S167-S172.
4. Bafadhel M., Davies L., Calverley P.M. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, no. 3, pp. 789-791. doi: 10.1183/09031936.00062614.
5. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 184, pp. 662-671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
6. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, pp. 48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
7. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 138, no. 1, pp. 16-27.

8. Chou K. T., Su K. C., Huang S. F. et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD // *Lung*. - 2014. - Vol. 192, № 4. - P. 499-504. doi: 10.1007/s00408-014-9591-9598.
9. Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* - 2013. - Vol. 1. - P. 210-223. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
10. Durham A. L., Caramori G., Chung K. F., Adcock I. M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease // *Transl. Res.* - 2016. - Vol. 167, № 1. - P. 192-203. doi: 10.1177/2040622315609251.
11. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2011. - Vol. 184, № 5. - P. 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
12. Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C. E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology*. - 2015. - Vol. 20, № 4. - P. 667-670. doi: 10.1111/resp.12475.
13. Gao J., Zhang M., Zhou L. et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2017. - Vol. 12. - P. 1287-1293, doi: 10.2147/COPD.S134998.
14. George L., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 34-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
15. George L., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
16. Hambleton K., Pavord I. D. What can we learn from blood granulocyte patterns in patients with asthma? // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48, № 4. - P. 976-978. doi: 10.1183/13993003.01567-2016.
17. Hastie A. T., Martinez F. J., Curtis J. L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5, № 12. - P. 956-967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
18. Huang A. X., Lu L. W., Liu W. J., Huang M. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome // *Med. Sci. Monit.* - 2016. - Vol. 9, № 22. - P. 2800-2808.
19. Katz L. E., Gleich G. J., Hartley B. F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2014. - Vol. 11. - P. 531-536. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
20. Kolsum U., Damera G., Pham T. H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2017. - Vol. 140, № 4. - P. 1181-1184.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
21. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* - 2014. - Vol. 37. - P. 1285-1294. doi: 10.1056/NEJMoa1407154.
22. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale // *Respir. Med.* - 2014. - Vol. 108. - P. 593-599. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.002.
23. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities // *Biomed. Res. Int.* - 2014. - 271918. doi: 10.1155/2014/271918.
24. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 185, № 9. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
25. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 185, № 9. - P. 1004-1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
26. Papaioannou A. I., Kostikas K., Papaportfyriou A. et al. Emphysematous phenotype is characterized by low blood eosinophils: a cross-sectional study // *J. COPD*. - 2017. - Vol. 14, № 6. - P. 635-640. doi: 10.1080/15412555.2017.1386644.
8. Chou K.T., Su K.C., Huang S.F. et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*, 2014, vol. 192, no. 4, pp. 499-504. doi: 10.1007/s00408-014-9591-9598.
9. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2013, vol. 1, pp. 210-223. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
10. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl. Res.*, 2016, vol. 167, no. 1, pp. 192-203. doi: 10.1177/2040622315609251.
11. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 184, no. 5, pp. 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
12. Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C. E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 667-670. doi: 10.1111/resp.12475.
13. Gao J., Zhang M., Zhou L. et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, vol. 12, pp. 1287-1293, doi: 10.2147/COPD.S134998.
14. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 34-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
15. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
16. Hambleton K., Pavord I.D. What can we learn from blood granulocyte patterns in patients with asthma? *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 4, pp. 976-978. doi: 10.1183/13993003.01567-2016.
17. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 12, pp. 956-967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
18. Huang A.X., Lu L.W., Liu W.J., Huang M. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome. *Med. Sci. Monit.*, 2016, vol. 9, no. 22, pp. 2800-2808.
19. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, pp. 531-536. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
20. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, vol. 140, no. 4, pp. 1181-1184.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
21. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 37, pp. 1285-1294. doi: 10.1056/NEJMoa1407154.
22. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, pp. 593-599. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.002.
23. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed. Res. Int.*, 2014, 271918. doi: 10.1155/2014/271918.
24. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no. 9, doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
25. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no. 9, pp. 1004-1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
26. Papaioannou A.I., Kostikas K., Papaportfyriou A. et al. Emphysematous Phenotype is Characterized by Low Blood Eosinophils: A Cross-Sectional Study. *J. COPD*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 635-640. doi: 10.1080/15412555.2017.1386644.

27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M., Barnes N.C., Pavord I.D. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* - 2015. - Vol. 3, № 6. - P. 435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD // *Thorax*. - 2016. - Vol. 71, № 2. - P. 118-125. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
29. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 13, № 1. - P. 9-22. doi: 10.1038/nri3341.
30. Saeetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994. - Vol. 150 (6 Pt. 1). - P. 1646-1652. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952628.
31. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47. - P. 1562-1564. doi: 10.1183/13993003.01659-2015.
32. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 192, № 4. - P. 523-525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
33. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. et al. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41, № 1. - P. 12-17. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol. 44, № 6. - P. 1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
35. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial // *Eur. Respir. J.* - 2007. - Vol. 29. - P. 906-913. doi: 10.1183/09031936.00146306.
36. Soter S., Barta I., Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide // *Inflammation*. - 2013. - Vol. 36, № 5. - P. 1178-1185. doi: 10.1007/s10753-013-9653-8.
37. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease // *Adv. Respir. Med.* - 2017. - Vol. 85. - P. 271-276. doi: 10.5603/ARM.2017.0045.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - Vol. 16, № 2. - P. 186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251.
39. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193, № 9. - P. 965-974. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
40. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD Executive Summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195, № 5. - P. 557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
41. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial // *Lancet Respir. Med.* - 2016. - Vol. 4, № 5. - P. 390-398. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
42. Wedzicha J.A., Ers Co-Chair, Miravittles M., Hurst J.R. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. doi: 10.1183/13993003.00791-2016.
43. Zsoka Weiszhar, Ildiko Horvath. Induced sputum analysis: step by step // *Breathe*. - 2013. - Vol. 9. - P. 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M., Barnes N.C., Pavord I.D. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. 435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 2, pp. 118-125. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
29. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 9-22. doi: 10.1038/nri3341.
30. Saeetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 150, 6 Pt. 1, pp. 1646-1652. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952628.
31. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, pp. 1562-1564. doi: 10.1183/13993003.01659-2015.
32. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 192, no. 4, pp. 523-525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
33. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. et al. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 12-17. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, no. 6, pp. 1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
35. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, pp. 906-913. doi: 10.1183/09031936.00146306.
36. Soter S., Barta I., Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation*, 2013, vol. 36, no. 5, pp. 1178-1185. doi: 10.1007/s10753-013-9653-8.
37. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. *Adv. Respir. Med.*, 2017, vol. 85, pp. 271-276. doi: 10.5603/ARM.2017.0045.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251.
39. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 9, pp. 965-974. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
40. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
41. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 5, pp. 390-398. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
42. Wedzicha J.A., Ers Co-Chair, Miravittles M., Hurst J.R. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society. American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, doi: 10.1183/13993003.00791-2016.
43. Zsoka Weiszhar, Ildiko Horvath. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*, 2013, vol. 9, pp. 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Карнаушкина Мария Александровна

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
доктор медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии № 2.
E-mail: kar3745@yandex.ru

Данилов Руслан Станиславович

ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр
Минэкономразвития России»,
врач-пульмонолог терапевтического отделения.
119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 43.
E-mail: danilovrus@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Maria A. Karnaushkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department no. 2.
Email: kar3745@yandex.ru

Ruslan S. Danilov

Medical Rehabilitation Center of the Ministry
of Economic Development of Russia,
Pulmonologist of Therapy Department.
43, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119192.
E-mail: danilovrus@yandex.ru

Поступила 08.05.2018

Submitted as of 08.05.2018